

**Penapisan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Antagonis Reseptor
Angiotensin-1 melalui *Molecular Docking* untuk Terapi Hipertensi**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Gelar Sarjana Kedokteran



FEBRI DWI NINGTYAS

G0013094

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SEBELAS MARET

Surakarta

2017

PENGESAHAN SKRIPSI

**Skripsi dengan judul: Penapisan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia
sebagai Antagonis Reseptor Angiotensin-1 melalui *Molecular Docking* untuk
Terapi Hipertensi**

Febri Dwi Ningtyas, NIM: G0013094, Tahun: 2016

Telah disetujui untuk diuji di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Pada Hari Selasa, 10 Januari 2017

Pembimbing Utama

Nama : **R.Aj. Sri Wulandari, dr.,M.Sc** (.....)

NIP : 197805032006082001

Pembimbing Pendamping

Nama : **Balqis,dr,MSc,CM.FM** (.....)

NIP : 196407191999032003

Penguji Utama

Nama : **Yuliana Heri Suselo, dr., M.Sc.** (.....)

NIP : 19800718 2006042001

Surakarta,

Ketua Tim Skripsi

Kepala Program Studi

Kusmadewi Eka Damayanti, dr. M.Gizi
NIP. 19830509 200801 2 005

Sinu Andhi Jusup, dr., M.Kes.
NIP. 19700607 2001112 1 002

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 31 Desember 2016

Febri Dwi Ningtyas

NIM. G0013094

ABSTRAK

Febri Dwi Ningtyas, G0013094, 2017. Penapisan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Antagonis Reseptor Angiotensin 1 melalui *Molecular Docking* untuk Terapi Hipertensi. **Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

Pendahuluan: Hipertensi bersifat *silent killer* dan dapat menyebabkan komplikasi, seperti penyakit jantung, stroke, dan kerusakan ginjal yang berakibat kematian. Olmesartan merupakan obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dan menghambat jalur utama penyebab hipertensi yaitu *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) tetapi masih memiliki bioavailabilitas yang rendah, durasi aksi obat singkat, dan aktivitas agonis parsial terhadap reseptor angiotensin 1 (AT1) serta menyebabkan beberapa intoksikasi. *Molecular docking* merupakan langkah awal penemuan obat baru yang dapat menghemat waktu dan biaya dengan mengidentifikasi afinitas ikatan antara struktur 3D senyawa fitokimia tanaman herbal (protein) dan reseptor target (ligan). Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan penapisan fitokimia tanaman herbal Indonesia sebagai antagonis AT1 melalui *molecular docking* untuk terapi hipertensi.

Metode penelitian: Penelitian ini adalah penelitian bioinformatika. Sampel penelitian adalah seluruh senyawa fitokimia di *HerbalDB* yang memiliki kode akses PubChem dan memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five*. Senyawa standar yang digunakan adalah olmesartan yang diperoleh dari *PubChem* (ZINC12466569). Validasi reseptor-ligan standar dilakukan antara reseptor AT1 (4ZUD) dengan olmesartan. *Molecular docking* antara senyawa fitokimia dilakukan dengan *Autodock Vina* 1.1.2 sebanyak tiga kali untuk mendapatkan rata-rata afinitas ikatannya. Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan *Pymol 1.7* dan *Chimera 1.10*. Analisis data dilakukan dengan melihat skor *docking* berupa afinitas ikatan terhadap *binding site* reseptor AT1 (Tyr³⁵, Trp⁸⁴, dan Arg¹⁶⁷), konformasi, dan kriteria *Lipinski's rule of five* yang dibandingkan olmesartan.

Hasil penelitian: Olmesartan berikatan dengan reseptor AT1 pada residu Tyr³⁵, Trp⁸⁴, dan Arg¹⁶⁷. Rata-rata afinitas ikatan reseptor AT1-olmesartan adalah -9,9 kkal/mol. Terdapat 6 fitokimia dari 517 sampel yaitu *Pulmatin*, *Boeravinone F*, *Withanolide D*, *Chitranone*, *Palmarumycin*, dan *Thwaitesixanthone* yang memiliki afinitas ikatan lebih rendah dari olmesartan dan berpotensi menghambat reseptor AT1. *Pulmatin* memiliki karakteristik *drug like property* yang paling baik di antara enam fitokimia tersebut.

Simpulan penelitian: *Pulmatin*, *Boeravinone F*, *Withanolide D*, *Chitranone*, *Palmarumycin*, dan *Thwaitesixanthone* memiliki potensi sebagai penghambat reseptor AT1 secara biokomputasi.

Kata kunci: hipertensi, reseptor AT1, olmesartan, fitokimia, *molecular docking*.

ABSTRACT

Febri Dwi Ningtyas, G0013094, 2017. Screening of Indonesian Herbs as Phytochemical Angiotensin Receptor Antagonists 1 through Molecular Docking for Hypertension Therapy. **Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

Introduction: Hypertension is a silent killer and can cause complications as heart disease, stroke, kidney impairment, and death. Olmesartan is Angiotensin Receptor Blocker (ARB) drug and inhibits Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS), major pathways causing hypertension but still have a low bioavailability, short duration of drug action, partial agonist activity against angiotensin 1 receptor (AT1), and causes some intoxication. Molecular docking is the first step to find new drugs that have shorter time and lower cost by identifying the binding affinity between the 3D structure of plants herbal phytochemical compounds (protein) and the target receptor (ligand). Therefore, this research had done phytochemical screening of Indonesian herbal plants as an AT1 antagonist through molecular docking for treatment of hypertension.

Methods: This research was a bioinformatics research. The samples were phytochemical compounds in HerbalDB having a PubChem access code and meeting the criteria of Lipinski's rule of five. Standard compound used was olmesartan (ZINC12466569) obtained from PubChem. Validation of receptor-standard ligand was done between AT1 receptor (4ZUD) with olmesartan. Molecular docking among phytochemical compounds by Autodock Vina 1.1.2 was done three times to get the average of binding affinity score. Docking results were visualized by Pymol 1.7 and Chimera 1.10. Data analysis was done by looking at the binding conformation, Lipinski's rule of five, and the binding affinity score of AT1 receptor binding site (Tyr³⁵, Trp⁸⁴, and Arg¹⁶⁷) compared to olmesartan.

Result: Olmesartan was bound to AT1 receptor at Tyr³⁵, Trp⁸⁴, dan Arg¹⁶⁷ residues. The average binding affinity score of AT1 receptor-olmesartan was -9,9 kcal/mol. There were 6 of 517 phytochemicals: Pulmatin, Boeravinone F, Withanolide D, Chitranone, Palmarumycin, and Thwaitesixanthone having lower binding energy scores than olmesartan and potential to inhibit AT1 receptor. Pulmatin had the best characteristic of drug like property among six phytochemicals.

Conclusions: Pulmatin, Boeravinone F, Withanolide D, Chitranone, Palmarumycin, and Thwaitesixanthone have potential as AT1 receptor inhibitor biocomputationally.

Keywords: hypertension, AT1 receptor, olmesartan, phytochemicals, molecular docking.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin. Atas rahmat, nikmat, dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Penapisan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia sebagai Antagonis Reseptor Angiotensin 1 melalui *Molecular Docking* untuk Terapi Hipertensi”. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Peneliti menyadari bahwa penyusunan penelitian ini mungkin tidak berhasil tanpa adanya bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. R.Aj. Sri Wulandari, dr, selaku pembimbing utama yang telah memberikan waktu bimbingan di sela-sela waktu kesibukan dan sangat membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Balqis,dr,MSc,CM.FM, selaku pembimbing pendamping yang turut serta membantu dalam penyelesaian skripsi serta memberikan dukungan dalam penelitian ini.
3. Yuliana Heri Suselo, dr., M.Sc., selaku penguji yang telah bersedia memberikan masukan, kritik, dan saran demi terwujudnya skripsi ini menjadi karya yang bermanfaat.
4. Tim skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. Ayah Musahadat, Ibu Sakirah, Mbak Dona, dan Lugas yang senantiasa memberikan semangat, dukungan, dan doa demi terselesaikannya amanah menuntut ilmu di tahap preklinik ini.
6. Teman-teman Lina, Prisma, Asma, Irma, Yasmin, Nuzula, Farha, Nibras, Safirah, Maulida, Nadia, gurp Riset *Molecular Docking*, Tutorial B3, keluarga Asisten Laboratorium Farmakologi dan teman-teman sejawat dan seperjuangan lain yang selalu membantu, berbagi ilmu, informasi, semangat, dan dukungan hingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.
7. Pihak lain yang telah membantu namun tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Meskipun tulisan ini masih belum sempurna, penulis berharap skripsi ini dat bermanfaat. Saran, masukan, dan tanggapan dari semua pihak sangat diharapkan oleh penulis.

Surakarta, 31 Desember 2016

Febri Dwi Ningtyas

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK	iv
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II LANDASAN TEORI	
A. Tinjauan Pustaka	5
1. Definisi Hipertensi	5
2. Epidemiologi Hipertensi	5
3. Gejala dan Komplikasi Hipertensi	6
4. Reseptor Angiotensin	7

5. Peran Reseptor AT1 dalam Jalur Utama Patofisiologi	
Hipertensi (RAAS)	9
6. Terapi Hipertensi.....	12
a. Terapi Non Farmakologis	12
b. Terapi Farmakologis	13
1) Diuretik Tiazid	14
2) <i>Beta-blocker</i>	15
3) <i>Calcium Chanel Blocker (CCB)</i>	16
4) <i>Alpha-blocker</i>	16
5) Golongan Lain.....	17
6) <i>ACE Inhibitor</i>	17
7) <i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i>	17
7. Struktur Molekular <i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i>	20
8. Fitokimia sebagai Kandidat <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> (<i>ARB</i>).....	22
9. <i>Molecular Docking</i>	23
a. Proses Penemuan dan Pengembangan Obat Baru	23
b. Definisi dan Tahap <i>Molecular Docking</i>	25
10. Kriteria <i>Rule of Five</i> Lipinski	28
11. <i>AutoDock Vina</i>	29
12. <i>PyRx</i>	29
B. Kerangka Pemikiran.....	31
C. Hipotesis.....	32

BAB III METODE PENELITIAN	33
A. Jenis Penelitian	33
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	33
C. Subjek Penelitian	33
D. Alur Penelitian.....	35
E. Instrumen Penelitian	36
F. Cara Kerja	37
H. Analisis Data	40
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	43
A. Validasi Reseptor Angiotensin 1 dengan Standar Baku.....	43
B. Analisis Skor dan Lokasi Ikatan pada Fitokimia Hasil <i>Molecular Docking</i>	45
C. Analisis Jenis Interaksi pada Fitokimia Hasil <i>Molecular</i> <i>Docking</i>	53
D. Analisis Nilai Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada Fitokimia Hasil <i>Molecular Docking</i>	55
BAB V PEMBAHASAN.....	56
A. Analisis Hasil Uji <i>Molecular Docking</i>	56
B. Analisis Hasil Uji <i>Molecular Docking</i> Reseptor AT1 dengan Fitokimia.....	58
1. Analisis Skor Energi Ikatan Reseptor AT1 dengan Fitokimia	58
2. Analisis Lokasi dan Jenis Ikatan Reseptor AT1 dengan	

Fitokimia.....	58
3. Analisis Konformasi Ikatan Reseptor AT1 dengan Fitokimia.....	62
4. Analisis Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> Ikatan Reseptor AT1 dengan Fitokimia.....	62
C. Potensi Terapeutik dan Sumber Tanaman dari Enam Senyawa Fitokimia Kandidat Obat Penghambat Reseptor AT1.....	66
D. Keterbatasan Penelitian.....	68
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	70
A. Simpulan.....	70
B. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA	71
Lampiran	79

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Tabel 4.1. Hasil Validasi Interaksi Olmesartan (Baku Standar terhadap Reseptor AT1.....	43
Tabel 4.2 Energi Ikatan dan Lokasi Interaksi Hasil Penambatan Molekuler antara Olmesartan dan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia dengan Reseptor AT1.....	46
Tabel 4.3 Lokasi Ikatan dan Jenis Interaksi antara Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia dengan Residu pada <i>Binding Site</i> AT1	53
Tabel 4.4 Nilai Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada Olmesartan dan Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia Hasil <i>Molecular Docking</i>	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur AGPCR.....	8
Gambar 2.2 Reseptor AT1.....	9
Gambar 2.3 Struktur 2D dan 3D AngII.....	11
Gambar 2.4 Pengaktifan fosforilase C (PLC) akibat ikatan AngII pada reseptor AT1.....	12
Gambar 2.5 Pedoman tatalaksana hipertensi oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.....	13
Gambar 2.6 Aktivasi reseptor AT1 oleh olmesartan terjadi pada residu Tyr ³⁵ , Trp ⁸⁴ , dan Arg ¹⁶⁷	22
Gambar 2.7 Klasifikasi metode VS : SBVS dan LBVS.....	25
Gambar 4.1 Visualisasi hasil penambatan molekuler olmesartan pada reseptor AT1.....	44
Gambar 4.2 Visualisasi hasil penambatan <i>Boeravinone F</i> pada reseptor AT1.....	47
Gambar 4.3 Visualisasi hasil penambatan <i>Withanolide D</i> pada reseptor AT1.....	48
Gambar 4.4 Visualisasi hasil penambatan <i>Palmarumycin CP</i> pada reseptor AT1.....	49
Gambar 4.5 Visualisasi hasil penambatan <i>Thwaitesixanthone</i> pada reseptor AT1.....	50
Gambar 4.6 Visualisasi hasil penambatan <i>Pulmatin</i> pada reseptor AT1.....	51
Gambar 4.7 Visualisasi hasil penambatan <i>Chitranone</i> pada reseptor AT1.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Senyawa fitokimia yang sesuai dengan kriteria <i>Lippinski's Rule</i> <i>of Five</i>	79
---	----

DAFTAR SINGKATAN

ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzim Inhibitor</i>
AngI	: Angiotensin I
AngII	: Angiotensin II
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
Arg (R)	: Arginin
Asn (N)	: Asparagin
Asp (D)	: Asam aspartat
AT1	: Reseptor angiotensin II tipe 1
AT2	: Reseptor angiotensin II tipe 2
CCB	: <i>Calcium Channel Blocker</i>
DAG	: Diasil gliserol
DBVS	: <i>Docking-Based Virtual Screening</i>
DM	: Diabetes mellitus
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
ESH	: <i>European Society of Hypertension</i>
GPCR	: G protein-coupled Receptor
HDL	: <i>High Density Lipid</i>
HerbalDB	: <i>database</i> tanaman herbal Indonesia
His (H)	: Histidin
HTS	: <i>high-throughput screening</i>
Ile (I)	: Isoleusin
IP ₂	: Fosfoinositol difosfat

IP ₃	: Inositol trifosfat
<i>ISHIB</i>	: <i>International Society for Hypertension in Black</i>
JNC 8	: <i>Eighth Joint National Committee</i>
JNK	: c-Jun N-terminal kinase/Janus Kinase
<i>KDIGO</i>	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
LBVS	: <i>ligand-based virtual screening</i>
LDL	: <i>Low Dencity Lipid</i>
Lys (K)	: Lisin
NCD	: <i>Non Communicable Disease</i> /Penyakit Tidak Menular
<i>NICE</i>	: <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PERKI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
Phe (F)	: Fenilalanin
PLC	: Fosforilase C
Pro (P)	: Prolin
QSAR	: <i>Quantitatif Structure Activity Relationship</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAR	: <i>structure activity relationship</i>
SBVS	: <i>structure-based virtual screening</i>
Ser (S)	: Serin
Thr ⁸⁸ (T)	: Treonin
Trp (W)	: Triptofan
Tyr (Y)	: Tirosin

Val (V)	: Valin
VS	: <i>virtual screening</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>